



PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 10/676,255 Confirmation No. : 3451
Applicant : ULRICH GRUMMERT, et al.
Filed : October 2, 2003
TC/A.U. : 2837
Examiner : To Be Assigned
Docket No. : 010743.52678US
Customer No. : 23911
Title : METHOD FOR CARRYING OUT AN INTEGRITY TEST
FOR FILTER ELEMENTS

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

Mail Stop Missing Parts

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450


Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 10116335.5, filed in Germany on April 2, 2001, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original foreign application.

Respectfully submitted,

March 9, 2004



J. D. Evans
Registration No. 26,269

CROWELL & MORING, LLP
Intellectual Property Group
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844
JDE/ms



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 16 335.5

Anmeldetag: 2. April 2001

Anmelder/Inhaber: Sartorius AG, Göttingen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Durchführung eines Integritätstests
von Filterelementen

IPC: B 01 D, A 61 L

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 13. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Faust'.

Faust

Anmelder: Sartorius AG
"Verfahren zur Durchführung eines Integritätstests von Filterelementen"
Unser Zeichen: S 5968 - er / js

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Prüfung der Integrität von Filterelementen.

5 Filtrationssysteme, insbesondere solche zur Sterilfiltration, werden vor und nach der Filtration sog. Integritätstests unterworfen, welche die Filtrations- und Produktsicherheit gewährleisten sollen. Hierzu gehören der Diffusionstest, der Druckhaltetest und der Blasendrucktest (engl. Bubble Point Test), die auch im Pharmabereich mit besonderen Sicherheitsanforderungen hinsichtlich der Sterilfiltration zugelassen sind. Diese Tests korrelieren mit destruktiven
10 Belastungstests, den sog. Bakterien-Challenge-Tests, bei denen mit Standardtestkeimen mit Hilfe standardisierter Testmethoden (ASTM 838-83) der Grad der Sterilfiltration festgestellt wird.

Beim Diffusionstest erfolgt eine Messung des transmembranen, diffusen
15 Gasflusses (1. Ficksches Gesetz) durch ein benetztes Filtermaterial, z.B. eine Membran, der sich nach einseitigem Beaufschlagen des Filtermaterials mit einem unter Testdruck stehenden Testgas einstellt. Zur Durchführung des Tests wird ein mit Flüssigkeit, z.B. Wasser, Alkohol oder Produktflüssigkeit, benetztes
20 Filterelement, beispielsweise eine Membran-Filterkerze, mit einem unter Testdruck stehenden Testgas, gewöhnlich Luft oder Stickstoff, beaufschlagt. Die Messung der Gasdiffusion erfolgt durch verschiedene Methoden, wie die direkte Messung des Gasvolumens auf der Reinseite (Filtratseite) oder der auf der Anströmseite (Retentatseite) nachzuliefernden Gasmenge, um den Testdruck aufrecht zu erhalten, oder durch Bestimmen des Druckanstiegs auf der Reinseite
25 oder des Druckabfalls nach Abstellen der Druckgasquelle auf der Anströmseite (Druckhaltetest).

Während der durch echte Defekte in den Filtermaterialien hervorgerufene

Gasvolumenstrom aufgrund der Größenordnung bei kleinflächigen Systemen eindeutig erkannt werden kann, ist dies bei großflächigen Filtersystemen mit vielen parallel geschalteten Filterelementen oder mit Großfilterkerzen, die gegenwärtig Filterflächen von bis zu 90 m² aufweisen, nicht mehr möglich, da bei der Testdurchführung zwischen dem Anteil am Gasfluß, der durch Diffusion hervorgerufen wird, und dem Anteil, der auf Konvektion beruht, welche durch geringe, aber schädliche Defekte hervorgerufen wird, nicht unterschieden werden kann. Insbesondere bei großen Filterflächen überdeckt somit der Diffusionsanteil häufig den Konvektionsanteil und der gemessene Gesamtgasfluß täuscht scheinbar integere Filterelemente vor.

In DE-A-199 18 419 wird ein Verfahren zur Durchführung eines Integritätstests von Filterelementen beschrieben, wobei eine Kombination des Diffusionstests und des Blasendrucktests verwendet wird. Durch diese Kombination soll dann eine Aussage zur Integrität der Filterelemente getroffen werden, wenn der durch Diffusion verursachte Gasfluß den maximal zulässigen Wert des Gasflusses bei dem jeweiligen Testdruck nicht übersteigt.

In der Patentschrift DE 41 19 040 wird ein Verfahren und ein Gerät zum Testen des Betriebszustands von Filterelementen offenbart. Dabei liegen die Filterelemente in einer Filteranordnung vor, die eine Vielzahl von parallel geschalteten Filterelementen aufweist, welche wiederum in eine Vielzahl von absperrbaren Abschnitten unterteilt sind. Das Verfahren gemäß DE 41 19 040 soll derart durchgeführt werden, daß die gesamte Gasdurchflußrate eines unter einem Testdruck stehenden Testgases durch das benetzte Filtermaterial aller Filterelemente kollektiv gemessen und bestimmt wird, ob die gemessene Durchflußrate von einer ersten erwünschten Durchflußrate um einen innerhalb einem ersten voreingestellten Bereich liegenden Betrag abweicht. Die erwünschte Durchflußrate entspricht der Situation, in der die Filter in intaktem Zustand sind. Eine in dem voreingestellten Bereich liegende Abweichung soll anzeigen, daß alle Filterelemente intakt sind. Dieses Verfahren weist den Nachteil auf, daß die erwünschte Schlußfolgerung nicht eindeutig ist, denn in einem derartigen Fall können auch defekte Filterelemente in dem Filtergehäuse vorhanden sein, die mit ihrem unerlaubt erhöhten Gasfluß bei der kollektiven Messung der gesamten

Durchflußrate nicht festzustellen sind.

Wenn dagegen die gemessene Gesamtdurchflußrate die erste erwünschte Durchflußrate um einen Betrag übersteigt, der größer ist als der durch den ersten voreingestellten Bereich erlaubte Betrag, so soll das bedeuten, daß mindestens ein Filterelement nicht intakt ist. In diesem Fall wird der Gasdurchgang durch mindestens ein Segment gesperrt und die gesamte Gasdurchflußrate durch das benetzte Filtermaterial der restlichen Filterelemente gemessen. Nun soll bestimmt werden, ob diese gemessene Durchflußrate von einer zweiten erwünschten Durchflußrate, die der resultierenden verringerten Anzahl von Filterelementen entspricht, um einen Betrag in einem zweiten voreingestellten Bereich abweicht. Eine Abweichung in dem zweiten voreingestellten Bereich soll anzeigen, daß ein Filterelement oder mehrere Filterelemente in dem gesperrten Segment nicht intakt ist bzw. sind.

15

Diese Vorgehensweise weist jedoch wiederum den Nachteil auf, daß auch diese Schlußfolgerung nicht eindeutig ist, denn in einem derartigen Fall können auch defekte Filterelemente in den nicht abgesperrten Segmenten vorhanden sein, die mit ihrer unerlaubt erhöhten Gasdurchtrittsrate bei der kollektiven Messung der Durchflußrate nicht festzustellen sind. Daher führt das gemäß DE 41 19 040 vorgeschlagene Verfahren nicht zu eindeutigen Ergebnissen hinsichtlich der Integrität der Filterelemente.

25

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, daß insbesondere bei der Untersuchung von Filteranlagen mit mehreren bzw. vielen Filterelementen mit Hilfe der im Stand der Technik bekannten Verfahren im Zweifelsfall jedes Filterelement einzeln auf seine Integrität hin geprüft werden muß.

30

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Prüfung der Integrität von Filterelementen bereitzustellen, das es ermöglicht, zwischen dem Gasfluß, der durch ein benetztes Filtermaterial durch Diffusion hervorgerufen wird, und dem konvektiven Gasfluß, der durch im Filtermaterial vorliegende zu große Poren oder Fehlstellen hervorgerufen wird, zu unterscheiden und dadurch eine eindeutige Integritätsprüfung selbst bei großflächigen

Filterelementen bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung gelöst.

5

Insbesondere wird ein Verfahren zur Prüfung der Integrität eines Filterelements oder mehrerer Filterelemente, das oder die in einer Vorrichtung angeordnet ist bzw. sind, bereitgestellt, umfassend die Schritte:

10

(a) Füllen der Poren des Filtermaterials des Filterelements oder der Filterelemente in der Vorrichtung mit einer Benetzungsflüssigkeit,

(b) Spülen mindestens der Retentatseite des Filterelements oder der Filterelemente in der Vorrichtung mit einem ersten Gas,

(c) Beaufschlagen des Filterelements oder der Filterelemente mit dem ersten Gas unter einem Testdruck bei einer Testtemperatur,

15

(d) Messen des Volumenstroms des ersten Gases durch das oder die Filterelement(e) bei dem Testdruck,

(e) Entgasen der Vorrichtung,

(f) Wiederholen der Schritte (b) bis (d) mit einem zweiten Gas,

(g) Ermitteln des Verhältnisses der Gasvolumenströme,

20

(h) Bestimmen des Verhältnisses der Löslichkeits- bzw. Diffusionskoeffizienten der Gase in der Benetzungsflüssigkeit bei der Testtemperatur und

(i) Ermitteln eines konvektiven Anteils am Gasvolumenstrom,

wobei das Verhältnis der Löslichkeits- bzw. Diffusionskoeffizienten des ersten und zweiten Gases in der Benetzungsflüssigkeit bei der Testtemperatur mindestens

25

1,25:1 beträgt und sich die Viskositäten der Gase bei der Testtemperatur um nicht mehr als 50% unterscheiden.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht auf der Erkenntnis, daß dem Gasstrom durch eine benetzte Filtermembran zwei verschiedene physikalische Vorgänge, Diffusion und Konvektion, zugrunde liegen.

30

Die Diffusion wird durch das 1. Ficksche Gesetz beschrieben und ist von der Fläche, dem Diffusionskoeffizienten des Gases in der Benetzungsflüssigkeit, der Konzentration des Gases in der Flüssigkeit auf der Konzentratseite (Retentatseite)

der Membran, der Konzentration des Gases in der Flüssigkeit auf der Filtratseite der Membran, der Dicke der Membran bzw. der flüssigkeitsgefüllten Schicht und der Zeit abhängig. Dabei sind die Größen (effektive) Fläche und Schichtdicke des Flüssigkeitsfilms einer Messung bzw. Berechnung nicht exakt zugänglich, da sie von Membranparametern wie Dicke und Porenvolumen abhängen.

Die Konvektion bzw. Strömung durch große Poren und/oder Fehlstellen kann bei Filtrationsmembranen annähernd durch das Gesetz von Hagen-Poiseuille beschrieben werden. Danach ist die Konvektion u.a. vom Druck, der Temperatur, dem Durchmesser der zylindrischen Poren und der Viskosität des Gases abhängig.

Der genauen Berechnung und Bewertung der Konvektion bei Membranen steht entgegen, daß die Poren bzw. Fehlstellen keine idealen, zylindrischen Röhren sind, wie im Gesetz von Hagen-Poiseuille vorausgesetzt wird. Um den Gasvolumenstrom aufgrund von Diffusion und/oder Konvektion in einer zu prüfenden Membran bei gegebenem Druck, gegebener Temperatur und gegebenem Testgas hinsichtlich der Integrität der Membran zu bewerten, ist zu berücksichtigen, daß mehrere Poren bzw. Fehlstellen stark unterschiedlicher Größe in der Membran vorhanden sein können, so daß eine Unterscheidung zwischen vielen kleinen Fehlstellen oder einer großen Fehlstelle nur in begrenztem Maße durch Wahl eines geeigneten Prüfdrucks oder mit mehreren Prüfdrücken möglich wäre. Die Diffusion und die Konvektion lassen sich bei der Messung des Gasvolumenstroms durch die Membran bei gegebenem Druck jedoch wertmäßig nicht direkt unterscheiden. Hinsichtlich der Aussage über die Integrität oder Nicht-Integrität einer zu prüfenden Membran ist der Anteil des Gasvolumenstroms, welcher durch die Konvektion aufgrund großer Poren bzw. Fehlstellen hervorgerufen wird, entscheidend.

Mit Hilfe des vorstehend definierten Verfahrens ist es möglich, einen ggf. vorhandenen Anteil der Konvektion am Gasvolumenstrom nachzuweisen.

Aus den vorstehend dargelegten Überlegungen hinsichtlich der Anteile von Konvektion und Diffusion am Gasvolumenstrom durch eine Membran folgt, daß

die Grenzwerte für den maximal zulässigen Gasvolumenstrom durch ein betrachtetes integeres (neuwertiges) Filterelement stets relativ weit oberhalb der beim Gebrauch zu erwartenden Gasvolumenströme liegen müssen, um einen Spielraum für die durch praktisch nicht meßbare Parameter bedingten Schwankungen zu erlauben. Dies bedeutet, daß bei kleinflächigen Filterelementen bereits ein geringer Anteil der Konvention am Gesamtgasvolumenstrom ausreicht, um eine Nicht-Integrität bei gegebenem Testdruck und gegebener Filterfläche mit Hilfe der Messung des Volumenstroms eines einzelnen Gases aufzuzeigen.

10 Bei großflächigen Membranfiltern hingegen ist ein großer Anteil der Konvektion am Gasvolumenstrom erforderlich, um eine Nicht-Integrität durch Messung des Volumenstroms eines einzelnen Gases bei gegebenem Testdruck und gegebener Filterfläche zu erkennen.

15 Dieser Sachverhalt kann durch folgende Überlegungen veranschaulicht werden:

Wenn bei einem Filterelement mit einer Membrangesamtfläche von $0,5 \text{ m}^2$ ein Gasvolumenstrom von 10 ml/min unter bestimmten Bedingungen als Grenzwert dafür festgelegt ist, daß das Filterelement integer ist, und dieser Wert durch eine entsprechende Validierung abgesichert wurde, kann ein derartiges Filterelement bei der konkreten Prüfung durchaus einen Wert von beispielsweise nur 6 ml/min aufweisen. Ist jedoch eine Filtrationsanlage mit 20 derartigen Filterelementen ausgestattet, wächst der im obigen Beispiel sich ergebende Schwankungsbereich von 4 ml/min theoretisch auf 80 ml/min . Aus den vorstehend dargelegten Gründen läßt sich nunmehr ohne eine Einzelstückprüfung nicht mehr feststellen, ob sich beispielsweise ein Meßwert von 180 ml/min mit 9 ml/min pro Filterelement gleichmäßig über die 20 Filterelemente verteilt, oder ob beispielsweise ein Filterelement mit einem Gasvolumenstrom von 60 ml/min grobe Defekte aufweist, während die übrigen 19 Filterelemente integer sind und nur einen ausschließlich auf Diffusionsvorgängen beruhenden Gasvolumenstrom von etwa 6 ml/min aufweisen.

Im erfindungsgemäßen Verfahren werden daher die Volumenströme zweier verschiedener Testgase gemessen. Bei der Messung des Volumenstroms durch

- ein und dasselbe Filterelement mit zwei Gasen sind alle Parameter des der Integritätsprüfung unterzogenen Filterelements, wie effektive Fläche, Schichtdicke des Flüssigkeitsfilms usw., gleich. Die im erfindungsgemäßen Verfahren zu verwendenden Gase sind jedoch hinsichtlich ihrer für die Diffusion und Konvektion relevanten Stoffkonstanten wie folgt gekennzeichnet:

- Die für die Diffusion relevante Größe ist der Diffusionskoeffizient in der Benetzungsflüssigkeit. Dieser unterscheidet sich jedoch bei einem zu verwendenden Paar von Gasen aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit der Gase in der Benetzungsflüssigkeit um einen hohen Faktor. Wegen der Gleichheit aller übrigen Bedingungen bei der Messung der Gase ist das Verhältnis der Löslichkeitskoeffizienten gleich demjenigen der Diffusionskoeffizienten. Diese Verhältnisse können somit synonym verwendet werden. Im Gegensatz zu den Diffusionskoeffizienten ist die für die Konvektion relevante Viskosität bei beiden Testgasen nahezu identisch bzw. der Unterschied in den Viskositäten ist im Vergleich zu den Löslichkeits- oder Diffusionskoeffizienten vernachlässigbar.

- Ein erfindungsgemäß bevorzugtes Paar von Testgasen ist beispielsweise CO₂ und Luft. Bei diesen beträgt (bei 18°C) das Verhältnis des Löslichkeitskoeffizienten von CO₂ in Wasser zu demjenigen von Luft in Wasser etwa 41:1; vgl. D'Ans-Lax, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, Band III, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 1998, S. 1271. Im Gegensatz dazu unterscheidet sich die Viskosität von Luft (0,018 mPa·s, bei 18°C) kaum von der Viskosität von CO₂ (0,015 mPa·s, ebenfalls bei 18°C) (Viskositätswerte aus Handbook of Chemistry and Physics, 57. Auflage, CRC Press Cleveland, Ohio, USA, 1976, S. F58). Somit ist bei den Messungen der Gasvolumenströme der konvektive Anteil nahezu identisch, der diffusive Anteil ist jedoch im Fall von CO₂ gegenüber Luft um einen Faktor von etwa 41 erhöht.

- Die weiteren relevanten Prüfbedingungen wie Druck, Temperatur usw. sind bei beiden Messungen ohne großen Aufwand gleichzuhalten.

Daher umfaßt gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung der vorstehend definierte Schritt (i) des Verfahrens das Berechnen des

auf Konvektion \rightarrow beruhenden Gasvolumenstroms durch das oder die Filterelement(e).

- 5 Aufgrund der vergleichenden Messung der Gasvolumenströme und die folgende einfache mathematische Operation kann der diffusive Anteil am Gasvolumenstrom bei der Integritätsmessung aus den zur Beurteilung der Integrität ermittelten Werten herausgerechnet werden, und es wird der konvektive Anteil am Gasvolumenstrom erhalten:

10
$$V_{\text{CO}_2} = V_{\text{kon,CO}_2} + V_{\text{Diff,CO}_2} \quad (\text{I})$$

$$V_{\text{Luft}} = V_{\text{kon,Luft}} + V_{\text{Diff,Luft}} \quad (\text{II})$$

15 Wegen der vernachlässigbaren Viskositätsunterschiede gilt für den konvektiven Anteil am Gasvolumenstrom:

$$V_{\text{kon,CO}_2} = V_{\text{kon,Luft}} = V_{\text{kon}} \quad (\text{III})$$

Der diffusive Anteil des Volumenstroms bei CO_2 unterscheidet sich von demjenigen bei Luft um das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten (F):

20
$$V_{\text{Diff,CO}_2} = V_{\text{Diff,Luft}} \cdot F \quad (\text{IV})$$

Es gelten daher:

25
$$V_{\text{CO}_2} = V_{\text{Kon}} + V_{\text{Diff,Luft}} \cdot F \quad (\text{V})$$

$$V_{\text{Luft}} = V_{\text{Kon}} + V_{\text{Diff,Luft}} \quad (\text{VI})$$

Dies ergibt für den konvektiven Anteil am Gasvolumenstrom:

30
$$V_{\text{Kon}} = V_{\text{Luft}} - (V_{\text{CO}_2} - V_{\text{Luft}})/(F - 1) \quad (\text{VII})$$

mit: F: Faktor: Diffusionskoeffizient von CO_2 /Diffusionskoeffizient von Luft

V_{Kon} : konvektiver Anteil am Gasvolumenstrom (unabhängig vom

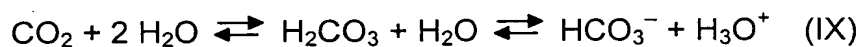
Testgas)

$V_{\text{Diff,Luft}}$: diffusiver Anteil am Gasvolumenstrom mit Luft als Testgas
 V_{CO_2} : gemessener Gasvolumenstrom bei CO_2
 V_{Luft} : gemessener Gasvolumenstrom bei Luft.

5

Das tatsächliche Verhältnis der Diffusionskoeffizienten bzw. der Löslichkeitskoeffizienten der Testgase wird vorzugsweise experimentell bestimmt, da beispielsweise im Fall des Gaspaars CO_2 /Luft bei diesem Wert auch andere Größen wie die Reaktionsgleichgewichte

10



eine Rolle spielen.

15

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Verhältnis der Löslichkeits- bzw. Diffusionskoeffizienten der Testgase vorteilhafterweise derart bestimmt, daß im Falle einer zu prüfenden Filtrationsanlage bzw. -vorrichtung mit mehreren gleichartigen Filtereinheiten die Volumenströme des ersten und zweiten Gases bei einem einzelnen derartigen Filterelement gemessen werden, von dem bekannt ist, daß es keinen konvektiven Gasfluß aufgrund von Fehlstellen oder zu großen Poren hervorruft.

20

Im erfindungsgemäßen Verfahren ist es nicht unbedingt erforderlich, den konvektiven Anteil am Gasvolumenstrom explizit bzw. näherungsweise zu berechnen. Daher umfaßt der Schritt (i) des erfindungsgemäßen Verfahrens vorzugsweise das Vergleichen des Verhältnisses der Gasvolumenströme mit dem Verhältnis der Löslichkeits- bzw. Diffusionskoeffizienten der Gase.

25

Der hinsichtlich der Integrität des bzw. der untersuchten Filterelements bzw. Filterelemente maximal zulässige konvektive Anteil am Gasvolumenstrom hängt vom Einsatzgebiet des Filterelements bzw. der Filterelemente ab und wird daher vorzugsweise durch eine vom Anwender durchzuführende geeignete Prozeßvalidierung ermittelt.

30

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird daher ein maximal zulässiger konvektiver Anteil am Gasvolumenstrom, der anzeigt, daß das bzw. die Filterelement(e) integer ist bzw. sind, durch Korrelation mit einem unabhängigen Rückhaltungstest ermittelt. Erfindungsgemäß bevorzugte Rückhaltungstests sind
5 beispielsweise Proteinrückhaltungstests, Virenrückhaltungstests und Bakterien-Challenge-Tests.

Beispielsweise ist der maximal zulässige konvektive Anteil am Gasvolumenstrom bei einem Filtersystem, das bei der Ultrafiltration mit einer Rückhaltung von
10 Proteinen von z.B. >99,99% Einsatz findet, deutlich kleiner anzusetzen als bei einem Filtersystem, das lediglich eine Proteinrückhaltung von z.B. 50% leisten muß. Als weiteres Beispiel kann die Sterilfiltration genannt werden. Definitionsgemäß ist von einem Sterilfilter zu fordern, daß er bei einer Beaufschlagung mit 10^7 Bakterien/cm² Membranfläche, für die Bakterien
15 undurchlässig ist. Hierbei kann der maximal zulässige konvektive Anteil am Gasvolumenstrom somit durch Korrelation mit einem Bakterien-Challenge-Test ermittelt werden. Selbstverständlich ist der durch eine derartige Korrelation festgelegte Maximalwert des konvektiven Anteils am Gasvolumenstrom vom verwendeten Testdruck abhängig.

20

Vorzugsweise erfolgen die Schritte (c) und (d) für das erste und/oder das zweite Gas bei mehreren Testdrücken. Diese bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens bietet den Vorteil, daß die Unterscheidung
zwischen mehreren kleinen oder wenigen großen Fehlstellen durch die
25 Verwendung von mehreren verschiedenen Testdrücken aufgrund der Eliminierung des überlagernden, diffusiven Anteils bei der Messung der Gasvolumenströme wesentlich verbessert wird.

Die vorstehende Vorgehensweise soll anhand des folgenden Rechenbeispiels
30 erläutert werden:

Es wird von einer Filtrationsvorrichtung mit 10 identischen Filterelementen ausgegangen, die gleichzeitig geprüft werden. Der anderweitig bestimmte Grenzwert des Gasvolumenstroms mit Luft bei einem integeren Filterelement

- beträgt $< 10 \text{ ml/min}$. Im ersten Fall sollen alle 10 Elemente integer sein und einen Luftvolumenstrom von jeweils 6 ml/min aufgrund von Diffusion und keine Fehlstellen mit konvektivem Luftstrom aufweisen. Im zweiten Fall sollen alle 10 Elemente einen Luftstrom aufgrund von Diffusion von jeweils 6 ml/min und ein Element eine Fehlstelle, die einen konvektiven Luftstrom von 35 ml/min hervorruft, aufweisen. Es wird ein Verhältnis der Diffusions- bzw. Löslichkeitskoeffizienten von CO_2 und Luft von 41:1 zugrundegelegt.

- Wie die in der nachstehenden Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse zeigen, kann im Gegensatz zu bisherigen Verfahren, bei denen nur der Volumenstrom eines Gases gemessen wurde, mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens eine eindeutige Aussage hinsichtlich der Integrität von Filterelementen getroffen werden.

15

Tabelle 1

Verfahren	Fall 1	Fall 2	Unterschied
Bisheriges Verfahren Grenzwert: z.B. 10 ml/min pro Element			
Messung Luft			
konvektiver Anteil	—	35 ml/min	
diffusiver Anteil	$10 \cdot 6 \text{ ml/min}$	$10 \cdot 6 \text{ ml/min}$	
gesamt	60 ml/min	95 ml/min	$3,5 \text{ ml/min}$ pro Element
Bewertung (Grenzwert: 100 ml/min)	dicht	undicht???	nicht eindeutig (95% v. Grenzwert)

Tabelle 1 (Forts.)

Verfahren	Fall 1	Fall 2	Unterschied
Erfindungsgemäßes Verfahren			
Messung Luft			
konvektiver Anteil	—	35 ml/min	
diffusiver Anteil	10•6 ml/min	10•6 l/min	
gesamt	60 ml/min	95 ml/min	
Messung CO ₂			
konvektiver Anteil	—	35 ml/min	
diffusiver Anteil	10•6•41 ml/min	10•6•41 ml/min	
gesamt	2460 ml/min	2495 ml/min	
Faktor CO ₂ /Luft	41	26,3	63,9 % v. theoretischen Wert (41)
Bewertung	dicht	fehlerhaft	eindeutig

- Vorzugsweise beträgt das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten bzw. der Löslichkeitskoeffizienten der im erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Gase in der Benetzungsflüssigkeit bei der Testtemperatur mindestens 30:1. Wie vorstehend dargelegt, ist ein bevorzugtes Paar von Testgasen für das erfindungsgemäße Verfahren CO₂ und Luft. Ein weiteres geeignetes Testgaspaar ist CO₂ und Stickstoff, da auch bei diesen die entsprechenden physikalischen Eigenschaften, insbesondere die Diffusionskoeffizienten bzw. die Löslichkeitskoeffizienten in Flüssigkeiten wie beispielsweise Wasser, günstige Werte für das erfindungsgemäße Verfahren aufweisen (Verhältnis der Löslichkeitskoeffizienten bei 20°C in Wasser: CO₂:Stickstoff = 51,5:1; vgl. D'Ans•Lax, *supra*, S. 1271). Des weiteren sind diese Gase kostengünstig, ungefährlich und leicht zu handhaben. Selbstverständlich sind jedoch alle Kombinationen von Gasen, beispielsweise Edelgase, wie Helium, Neon und Argon, im erfindungsgemäßen Verfahren einsetzbar, so lange diese Gase die

erforderlichen Werte hinsichtlich der Viskositäten sowie hinsichtlich des Verhältnisses der Diffusionskoeffizienten bzw. der Löslichkeitskoeffizienten in der jeweiligen Benetzungsflüssigkeit aufweisen und die zu prüfenden Filtermembranen bei der Messung nicht nachteilig beeinflussen.

5

Bevorzugte Benetzungsflüssigkeiten zur Verwendung im erfindungsgemäßen Verfahren sind Wasser, Alkohol, Produktflüssigkeiten wie Salzlösungen (z.B. isotonische Kochsalzlösung), Pufferlösungen (z.B. Phosphatpuffer), proteinhaltige (Salz-)Lösungen, zellhaltige (Salz-)Lösungen, sowie Produktflüssigkeiten im Getränkebereich, beispielsweise Bier, Wein usw., und Gemische davon.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Integritätsprüfung großflächiger Filtereinheiten, wobei das oder die Filterelement(e) eine Membrangesamtfläche von 0,05 bis 90 m² aufweist bzw. aufweisen. Das Verfahren ist jedoch auf beliebige Filterflächen anwendbar, wobei die Genauigkeit des Verfahrens bei jeder Filterfläche gegeben ist. So kann das Ergebnis einer anwendungsbezogenen Korrelation (z.B. ein festgelegter Wert der Virusrückhaltung mit dem maximal zulässigen konvektiven Gasdurchfluß), das mit einer kleinen Filterfläche (z.B. ein Filterelement mit einer Fläche von 0,05 m²) ermittelt wurde, auf eine größere Filterfläche (z.B. mehr als ein Filterelement bis beispielsweise 90 m²) übertragen werden.

15

20

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich beispielsweise zur Integritätsprüfung von Cross-Flow-Elementen als auch von in entsprechenden Gehäusen angeordneten Filterkerzen. Insbesondere bei der Integritätsprüfung von für die Sterilfiltration verwendeten Filterkerzen in entsprechenden Filtergehäusen, bei denen aufgrund der Sterilfiltration keine Möglichkeit besteht, die Reinseite, d.h. die Filtratseite, zu spülen, ist es erforderlich, das Filtergehäuse auf der "unreinen" Seite, d.h. der Retentatseite, des Filters vollständig zu spülen, indem die unreine Seite des Filters mit einem konstanten Druck des Testgases beaufschlagt und so eine ausreichende Stabilisierung des zu prüfenden Systems bewirkt wird.

25

30

Bei der Spülung der Retentatseite des Filters bzw. der Filterkerze wird das entsprechende Filtergehäuse ausreichend durchströmt, indem die Auslässe am

oberen Filtergehäuse und am Boden etwas geöffnet werden.

Die einzelnen Bestandteile einer Prüfvorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens umfassen im Stand der Technik bekannte bzw.

5 im Handel erhältliche Vorrichtungen:

Es werden Druckquellen für zwei unterschiedliche Gase, Ventile zur Auswahl bzw. Zuschaltung des jeweils benötigten Gases und eine Vorrichtung zur Regulierung des Testdrucks und zur Messung des Gasvolumenstroms benötigt.

10

Bevorzugte Vorrichtungen zur Regulierung des Testdrucks und zur Messung des Gasvolumenstroms sind beispielsweise Vorrichtungen vom Sartochek-Typ, die von der Sartorius AG hergestellt werden, sowie andere handelsübliche bzw. im Stand der Technik bekannte Vorrichtungen zur Regelung und Steuerung eines

15

Testdrucks in Verbindung mit weiteren im Handel erhältlichen bzw. im Stand der Technik bekannten Vorrichtungen zur Volumenmessung von Gasen, beispielsweise Schwebekörper, kalorimetrische Vorrichtungen oder Büretten. Des weiteren umfaßt eine entsprechende Prüfvorrichtung vorzugsweise eine oder mehrere Leitungen mit Ventilen, um das gesamte System einschließlich der

20

Filtratseite mit dem jeweiligen Gas zu füllen.

Vorrichtungen zur Regulierung des Testdrucks und zur Messung des Gasvolumenstroms wie eine Vorrichtung der Sartochek-Reihe ermitteln auf der mit dem Testdruck beaufschlagten Membranseite (Retentatseite) des Filterelements oder der Filterelemente den Druckabfall, welcher durch die Permeation des Testgases durch die mit der Benetzungsflüssigkeit, z.B. Wasser, gefüllten Poren bedingt wird. Aus dem gemessenen Druckabfall wird der Gasvolumenstrom durch das oder die Filterelement(e) ermittelt.

25

30 Wird eine Bürette zur Messung des Gasvolumenstroms verwendet, erfolgt die Messung auf der Filtratseite der Membran. Dabei wird auf der drucklosen Membranseite das durch die Membran permeierte Gas quantitativ mit einer flüssigkeitsgefüllten Bürette erfaßt.

Die Figuren zeigen:

5 Fig. 1 ist eine schematische Darstellung, welche eine zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignete Prüfvorrichtung zeigt: In diesem Ausführungsbeispiel befindet sich sowohl die Vorrichtung zur Regulierung des Testdrucks als auch diejenige zur Messung des Gasvolumenstroms auf der Retentatseite der Cross-Flow-Filterereinheit.

10 Fig. 2 ist eine schematische Darstellung eines Filtergehäuses mit darin befindlichen Filterkerzen, wobei die Messung des Gasvolumenstroms am Gehäuseausgang mit einer Bürette erfolgt.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend in bezug auf Beispiele und die beigefügten Zeichnungen beschrieben.

15

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren mit Hilfe einer Prüfvorrichtung gemäß Fig. 1 durchgeführt, wobei die Testgase, beispielsweise CO₂ und Luft, aus Druckquellen (1a, 1b) über entsprechende Zuleitungen mit Ventilen (2a, 2b) wahlweise oder gemischt dem System zugeführt werden. Im in der Fig. 1 gezeigten Fall befindet sich auf der Retentatseite (4a) der Cross-Flow-Filterereinheit (4) mit dem Filter (4c) eine Vorrichtung (3) zur Druckregelung (3a) und Messung des Gasvolumenstroms (3b). Die Retentatseite (4a) und Filtratseite (4b) der Filterereinheit (4) kann über Spülleitungen (5) mit einem Ventil (6) mit dem jeweiligen Testgas gefüllt werden.

25

Bei einer weiteren Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Prüfvorrichtung (Fig. 2) sind in einem Filtergehäuse (7) eine oder mehrere Filterkerzen (8) angeordnet. Das jeweilige Testgas wird dem Filtergehäuse (7) über einen Gehäuseeingang (9) zugeführt. Die Retentatseite der Filterkerzen (8) wird vollständig durch geringes Öffnen des oberen Entlüftungshahns (10) und der Entlüftung am Gehäuseboden (11) gespült. Die Messung des Gasvolumenstroms durch die Filterkerzen (8) erfolgt mit Hilfe einer am Gehäuseausgang (12) angeschlossenen Bürette, welche das durch die Membran der Filterkerzen (8) permeierte Gas quantitativ erfaßt.

30

BEISPIEL

Das erfindungsgemäße Verfahren wurde mit Hilfe von Diffusionsmessungen bei
5 einem Testdruck von 1 bar jeweils einzeln mit vier Sartocon-II-Kassetten der
Sartorius AG durchgeführt, wobei die Membran der Kassette Nr. 4 mechanisch
beschädigt wurde. Als Testgase wurden Luft und CO₂ verwendet. Des weiteren
wurden die gleichen Messungen gleichzeitig mit drei integeren Kassetten (Nr. 1-3)
10 ebenfalls mit Luft und CO₂ durchgeführt. Schließlich wurde das Verfahren unter
den gleichen Versuchsbedingungen gleichzeitig mit zwei integeren (Nr. 1 und Nr.
2) und einer absichtlich beschädigten Kassette (Nr. 4) wiederum mit Luft und CO₂
als Testgasen durchgeführt. Als Vorrichtung zur Druckregulierung und
Gasvolumenbestimmung diente ein Gerät vom Typ Sartocheck-3-EPS (Sartorius
AG). Die Filterkassetten waren Cross-Flow-Einheiten vom Typ 3021442906E-SG
15 (Sartorius AG). Jede Filterkassette wies eine Membrangesamtfläche von 0,6 m²
auf.

Die Meßparameter sind in Tabelle 2 angegeben. Die unterschiedliche Meßzeit
ergibt sich aus der Notwendigkeit der Wahl des optimalen Arbeitsbereichs des
20 verwendeten Meßinstruments (Sartocheck-3-EPS): Aufgrund der starken Diffusion
von CO₂ tritt auf der Retentatseite der Filtereinheit(en) ein starker Druckabfall auf,
weshalb eine kürzere Testzeit gewählt wurde. Im Gegensatz dazu ist der
Druckabfall bei Luft bei den gegebenen Bedingungen sehr viel geringer, weshalb
eine längere Testzeit erforderlich ist.

25

Es wurde in diesem Anwendungsbeispiel ein Grenzwert für den maximal
zulässigen Gasfluß (mit Luft als Testgas) für den Modultyp 3021442906E-SG mit
Hilfe der Proteinrückhaltung ermittelt. Der zu erreichende Wert der
Proteinrückhaltung wurde auf >99,99% festgelegt. Die Korrelation ergab, daß der
30 maximal zulässige Gasfluß von Luft bei diesem Wert der Proteinrückhaltung bei
einem Prüfdruck von 1 bar in diesem Beispiel 5 ml/min beträgt.

Tabelle 2

Gas	Luft	CO ₂
Stabilisierungszeit	5 min	5 min
Testzeit	10 min	3 min
Prüfdruck	1 bar	1 bar
Temperatur	20°C	20°C
Grenzwert	5 ml/min	—

Die Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Messungen.

Tabelle 3

Kassette Nr.	Diffusionsmessung mit Luft ml/min	Diffusionsmessung mit CO ₂ ml/min	Verhältnis CO ₂ /Luft
1	0,9	26	28,89:1
2	0,8	26,5	33,13:1
3	0,6	21,3	35,50:1
4	11,7	57	4,98:1
1; 2; 3	2,3	71,2	30,96:1
1; 2; 4	14,7	84,5	5,75:1

Es zeigt sich, daß bei der Messung von zwei integeren und einer nicht-integeren Filtereinheit das Verhältnis der Gasvolumenströme von CO₂/Luft sehr stark von demjenigen Verhältnis abweicht, das festgestellt wird, wenn drei integere Filtereinheiten gemessen werden.

Dieses Beispiel belegt eindrucksvoll die Zuverlässigkeit des erfindungsgemäßen Verfahrens, insbesondere bei der Prüfung der Integrität von Filtereinheiten mit großen Membrangesamtflächen.

Bezugszeichenliste

	1a, 1b	Gasdruckquelle
	2a, 2b	Ventil
5	3a, 3b	Vorrichtung zur Druckregelung und Messung des Gasvolumenstroms
	4	Filtereinheit
	4a	Retentatseite
	4b	Filtratseite
10	4c	Filter
	5	Spülleitung
	6	Ventil
	7	Filtergehäuse
	8	Filterkerzen
15	9	Gehäuseeingang
	10	oberer Entlüftungshahn
	11	unterer Entlüftungshahn
	12	Gehäuseausgang

Anmelder: Sartorius AG

"Verfahren zur Durchführung eines Integritätstests von Filterelementen"

Unser Zeichen: S 5968 - er / js

Ansprüche

1. Verfahren zur Prüfung der Integrität eines Filterelements oder mehrerer Filterelemente, das oder die in einer Vorrichtung angeordnet ist bzw. sind, umfassend die Schritte:
 - (a) Füllen der Poren des Filtermaterials des Filterelements oder der Filterelemente in der Vorrichtung mit einer Benetzungsflüssigkeit,
 - (b) Spülen mindestens der Retentatseite des Filterelements oder der Filterelemente in der Vorrichtung mit einem ersten Gas,
 - (c) Beaufschlagen des Filterelements oder der Filterelemente mit dem ersten Gas unter einem Testdruck bei einer Testtemperatur,
 - (d) Messen des Volumenstroms des ersten Gases durch das oder die Filterelement(e) bei dem Testdruck,
 - (e) Entgasen der Vorrichtung,
 - (f) Wiederholen der Schritte (b) bis (d) mit einem zweiten Gas,
 - (g) Ermitteln des Verhältnisses der Gasvolumenströme,
 - (h) Bestimmen des Verhältnisses der Löslichkeits- bzw. Diffusionskoeffizienten der Gase in der Benetzungsflüssigkeit bei der Testtemperatur und
 - (i) Ermitteln eines konvektiven Anteils am Gasvolumenstrom, wobei das Verhältnis der Löslichkeits- bzw. Diffusionskoeffizienten des ersten und zweiten Gases in der Benetzungsflüssigkeit bei der Testtemperatur mindestens 1,25:1 beträgt und sich die Viskositäten der Gase bei der Testtemperatur um nicht mehr als 50% unterscheiden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Ermitteln des konvektiven Anteils am Gasvolumenstrom das Berechnen des auf Konvektion beruhenden Gasvolumenstroms durch das oder die Filterelement(e) umfaßt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Ermitteln des konvektiven Anteils am Gasvolumenstrom das Vergleichen des Verhältnisses der Gasvolumenströme mit dem Verhältnis der Diffusionskoeffizienten umfaßt.
- 5 4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, wobei ein maximal zulässiger konvektiver Anteil am Gasvolumenstrom durch Korrelation mit einem unabhängigen Rückhaltungstest ermittelt wird.
- 10 5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der Rückhaltungstest aus der Gruppe, bestehend aus Proteinrückhaltungstests, Virenrückhaltungstests und Bakterien-Challenge-Tests, ausgewählt ist.
- 15 6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, wobei in der Vorrichtung mehrere gleichartige Filtereinheiten angeordnet sind und das Bestimmen des Verhältnisses der Diffusionskoeffizienten der Gase in Schritt (h) das Messen der Volumenströme des ersten und zweiten Gases bei einem einzelnen Filterelement der gleichen Art umfaßt, von dem bekannt ist, daß es keinen konvektiven Gasfluß aufgrund von Fehlstellen oder zu großen Poren hervorruft.
- 20 7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Schritte (c) und (d) für das erste und/oder das zweite Gas bei mehreren Testdrücken erfolgen.
- 25 8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten bei der Testtemperatur mindestens 30:1 beträgt.
- 30 9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, wobei das erste Gas CO₂ und das zweite Gas Luft oder Stickstoff ist.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Benetzungsflüssigkeit Wasser, Alkohol oder Produktflüssigkeit ist.

11. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, wobei das oder die Filterelement(e) eine Membrangesamtfläche von 0,05 bis 90 m² aufweist bzw. aufweisen.

Anmelder: Sartorius AG

"Verfahren zur Durchführung eines Integritätstests von Filterelementen"

Unser Zeichen: S 5968 - er / js

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Prüfung der Integrität von Filterelementen, wobei der konvektive Anteil des Gasvolumenstroms durch die Filterelemente aus dem Verhältnis der Gasvolumenströme und dem Verhältnis der Löslichkeits- bzw. Diffusionskoeffizienten in der Benetzungsflüssigkeit der

5 Filterelemente zweier unterschiedlicher Testgase ermittelt wird.

1/2

Fig. 1

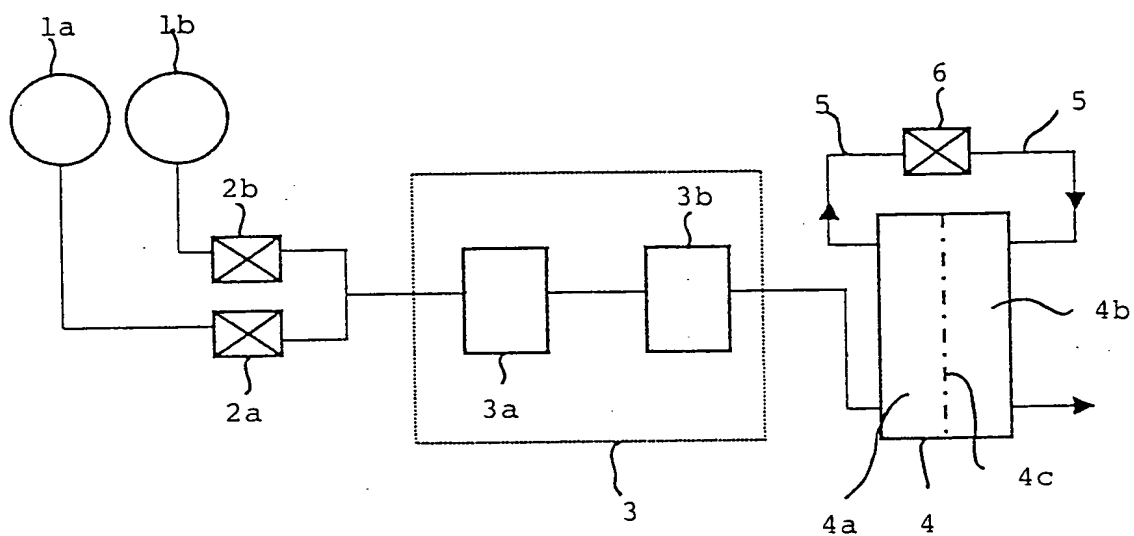


Fig. 2

